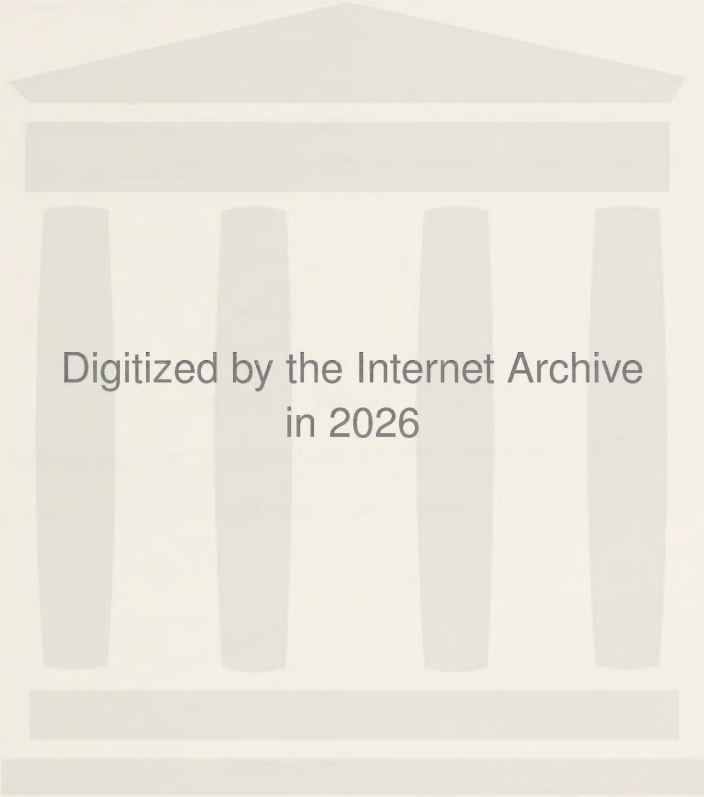


KREISLAUFVERHALTEN UND MYOKARDFUNKTION
NACH ETOMIDATE MIT ZWEIFACHER NACHINJEKTION
UND VERSCHIEDENER PRÄMEDIKATION

Christian Drewes

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551925_0045

Aus der Anästhesieabteilung (Vorstand: Prof.Dr.A.Doenicke)
der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. F. Holle)

KREISLAUFVERHALTEN UND MYOKARDFUNKTION NACH ETOMIDATE MIT
ZWEIFACHER NACHINJEKTION UND VERSCHIEDENER PRÄMEDIKATION

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Christian Drewes
aus
Göttingen
1974



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Referent:	Prof. Dr. med. A. Doenicke
Korreferent:	Prof. Dr. med. F. Holle
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 7.10.1975

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Material und Methode	3
1.) Prämedikation	3
2.) Pharmakon	3
3.) Versuchspersonen	4
4.) Schlüssel für die Verteilung der Narkosen	5
5.) Hilfsmittel	6
6.) Versuchsablauf	9
7.) Auswertung	11
8.) Statistische Auswertung	15
III. Ergebnisse	16
1.) Doppelblindstudie I: ohne Prämedikation	16
2.) Doppelblindstudie II: mit Thalamonal	20
3.) Doppelblindstudie III: mit Diazepam	23
4.) Statistischer Vergleich der Versuchs- reihen	26
5.) Myokloniunterdrückung	29
6.) Leberfunktionsprüfung	30
7.) Aufschlüsselung des Codes	30
IV. Diskussion	32
V. Zusammenfassung	42
VI. Literaturverzeichnis	44
VII. Anhang	

I. EINLEITUNG

Durch ausgedehnte Versuche an Ratten, Hunden, Schweinen und Menschenaffen fanden Janssen et al. (1) gute Ergebnisse nach i.v. Injektion des neuen kurzwirkenden Hypnotikums Etomidate im Hinblick auf das cardio-vasculäre System, aber auch im Hinblick auf die große therapeutische Breite.

Zum ersten Male im März 1972 wurde Etomidate am Menschen erprobt. In klinischen Vergleichsuntersuchungen (2,3,8) und in Versuchen an freiwilligen Versuchspersonen (4, 11,17,18) erwies sich Etomidate als gutes Hypnotikum ohne analgetische Komponente und im Vergleich zu anderen Hypnotica als besonders kreislaufstabil. Besondere Bedeutung kommt dabei der fehlenden Histaminfreisetzung nach Etomidate zu. (6)

Im Rahmen einer umfassenden klinisch-pharmakologischen Untersuchungsreihe sollten in den Doppelblindstudien I, II und III einerseits die Wirkungen dieser neuen Substanz bei hoher Dosierung auf Herz und Kreislauf erfaßt werden, andererseits nach einer Prämedikation gesucht werden, die sowohl zur Analgesierung als auch zur Unterdrückung der bei Etomidate allein auftretenden

Myoklonie geeignet ist. Es wurde also - unter Beibehaltung aller anderen Parameter - nur die Prämedikation geändert. Die Ergebnisse mußten auf ihre Aussagefähigkeit und Allgemeingültigkeit überprüft werden.

Gleichzeitig erfolgte laufende Kontrolle der Hirnfunktionen mit Hilfe des EEG. Darüber wird noch berichtet. (5)

II. MATERIAL UND METHODE

1. Prämedikation

- a) Atropin, 0,5 mg i.v. bei allen 3 Studien
- b) Thalamonal, 0,1 ml/10 kg KG bei Studie II
(10 ml Thalamonal enthalten 0,5 mg Fentanyl
und 25 mg Dehydrobenzperidol)
- c) Diazepam, 0,1 mg/kg KG bei Studie III

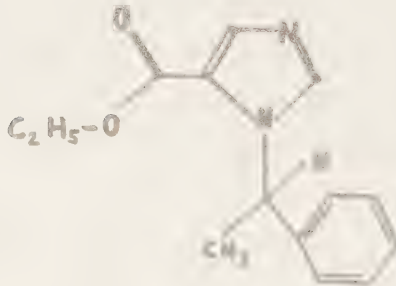
2. Pharmakon

Etomidate ist ein Äthyl - 1 -(α -methyl- benzyl)
imidazol-5-carboxylat ($C_{14}H_{17}N_2O_2$) mit einem Mole-
kulargewicht von 244,28 (11). Es ist das Dextro-
Isomer von R 7405-Hydrochlorid (7) in Form der
freien Base.

Es liegt ein weißes bis gelbliches, kristallines
oder amorphes Pulver vor mit einem Schmelzpunkt von
65 - 70 °C. Zur Applikation wird Etomidate in einer
wässrigen Lösung mit einem pH von ca. 3,5 gelöst.

Im Organismus wird Etomidate durch Esterasen verseift.

Abb. 1: Strukturformel von Etomidate



3. Versuchspersonen

Die Teilnehmerinnen der Versuchsanordnung, männliche Studenten im Alter von 22 - 28 Jahren und einem Durchschnittsgewicht von 72 kg waren anamnestisch gesund. Sie mußten sich morgens nüchtern und nach mindestens 6 Stunden Schlaf zu dem Versuch bereit sein. Die Auswahl war zufällig.

An den Doppelblindstudien I und II beteiligten sich 2 Personen, wovon 1 auch noch für die Doppelblindstudie III zur Verfügung standen.

Insgesamt wurden in dieser Versuchsreihe 21 Narkosen durchgeführt.

4. Schlüssel für die Verteilung der Narkosen

Die Versuche wurden als Doppelblindstudien durchgeführt, nur der Versuchsleiter kannte den Code, nach dessen Vorschrift er die Injektionsspritzen füllte, d.h. die Prämedikation änderte.

Codierung der Prämedikation:

Doppelblindstudie	1.Narkose	2.Narkose	3.Narkose
VP 1	I	II	--
VP 2	I	II	--
VP 3	II	I	--
VP 4	II	I	III
VP 5	III	I	II
VP 6	I	II	III
VP 7	II	I	III
VP 8	II	I	III

Dem Schlüssel entsprechen folgende Dosierungen der
Medikamente:

- I: je 0,30 mg/ kg KG Etomidate in den Minuten 0, +5 und +12. Injektionszeit 60 sec. Zur Wahrung des Charakters als Doppelblindstudie erhielten die Probanden bei I 10 Minuten vor Narkosebeginn physiologische Kochsalzlösung injiziert.
- II: 0,30 mg/ kg KG Etomidate 3 mal in den Minuten 0, +5 und +12, Injektionszeit 60 sec. Als Prämedikation erhielten die Probanden Thalamonal (0,1 ml/ 10 kg KG) 10 Minuten vor Narkosebeginn.
- III: 0,30 mg/ kg KG Etomidate 3 mal in den Minuten 0, +5 und +12, Injektionszeit 60 sec, als Prämedikation gaben wir Diazepam (0,1 mg/ kg KG) 10 Minuten vor Narkosebeginn.

Außerdem erhielt jeder Proband 15 Minuten vor der Narkose 0,5 mg Atropin intravenös injiziert.

5. Hilfsmittel

Die Probanden wurden an EEG und EKG angeschlossen. Ein Herzschallmikrophon und ein Pulsmikrophon zur Messung des Carotispulses wurden angelegt. In die rechte Vena mediana cubiti wurde eine Braunüle gelegt, am linken

Oberarm lag ständig eine Blutdruckmanschette nach Riva - Rocci zur Messung des Blutdrucks.

EKG, Carotispuls und Herzschall wurden mit dem 6-Kanal-Schreiber "Multiscriptor EK 22" der Firma Hellige registriert, welcher die synchrone Aufzeichnung von 6 verschiedenen Signalen bei einem Papiervorschub 10, 50 und 100 mm/sec ermöglicht.

Zur Registrierung der Herzaktionsspannungen genügten für die Versuche die Ableitung von den Extremitäten nach Einthoven.

Der Herzschall wurde über ein Herzschallmikrophon der Firma Hellige aufgenommen. Es ist ein Körperschallempfänger, bei dem die schallbedingten Brustwandschwingungen über einen Stößel durch harte Kopplung mit der Schallabnehmerstelle piezoelektrisch in elektrische Spannungen umgeformt werden. Der Stößel wurde auf der 3. Rippe links ca. 1 Querfinger vom linken Sternalrand gesetzt und das ca. 1,3 kg schwere Mikrophon mit Klebebindern gegen seitliches Umkippen gesichert.

Für die Carotis-Pulskurvenregistrierung nahmen wir das Pulsmikrophon der Firma Hellige. Dieses ebenfalls piezoelektrische Mikrophon wird über den Pulsabnehmer und den dazugehörigen Verbindungsschlauch angesteuert.

Die durch Pulsation im Pulsabnehmer erzeugten Drücke werden pneumatisch auf eine Membran übertragen, welche abhängig vom herrschenden Druck mehr oder weniger weit ausgelenkt wird. Sie ist starr mit dem Kristall verbunden, der die mechanischen Schwingungen in elektrische Signale umformt.

Durch Palpation der stärksten Pulsation wurde die Abnahmestelle des Carotispulses ermittelt. An dieser Stelle (Oberrand des Musculus sternokleidomastoideus) mußte der Pulsabnehmer mit Hilfe einer Manschette befestigt werden. Dabei wurde besonders darauf geachtet, daß diese Manschette nicht zu stramm oder zu weit kranial angelegt wurde, um nicht durch Irridation der Barorezeptoren des Carotissinus Alterationen des Blutdrucks und der Herzfrequenz oder durch Strangulation psychische Reaktionen der Probanden zu bewirken.

Alle Abnehmer blieben während der ganzen Versuchsdauer an ihren Plätzen. Über die Registrierung der Hirnfunktion mittels EEG wird gesondert berichtet. (5)

Die Geräte wurden während der Versuche stets von denselben Personen bedient.

6. Versuchsablauf

Die Versuche wurden vom 15.1.1974 - 15.3.1974 in einem Raum der Anästhesieabteilung der Chirurgischen Poliklinik in München durchgeführt. Pro Versuchstier wurde vormittags eine Narkose durchgeführt, wobei alle Parameter (Licht, Temperatur, Geräusche) möglichst konstant gehalten wurden.

Die Prothetier lagen tiefliegend auf einer Liege. EEG und EKG, Herzschall, Sauerstoffsättigung und Blutdruckmanschette wurden angeschlossen, die Hilarvenenvene kanthiert.

15 Minuten vor Injektionsbeginn wurde jeder Versuchsperson 0,5 mg Atropin i.v. injiziert.

Nach 5 Minuten, d.h. 10 Minuten vor der Narkose, erfolgte die Prämedikation, bei I in Form von physiologischer Kochsalzlösung, bei II mit Thiopental (0,1 ml/10 kg KG), bei III mit Diazepam (0,1 mg/kg KG) intravenös.

15 Minuten nach Versuchstermin wurde die 1. Injektion von Etomidate (0,30 mg/kg KG) innerhalb 60 sec verabreicht, die 2. und 3. Injektion einer gleichgroßen Menge in gleicher Injektionszeit erfolgten genau innerhalb der 5. bzw. 12. Minute nach der 1. Etomidate-Injektion.

Mit der Schreibgeschwindigkeit 10 mm/sec erfolgte über den Zeitraum des gesamten Versuches die kontinuierliche Kontrolle des Herz - Kreislaufverhaltens; mit der Schreibgeschwindigkeit 50 mm/sec wurden zur Kontrolle des EKG ein Ruhewert vor jedem Versuch und einer gegen Ende des Versuches geschrieben; mit der Schreibgeschwindigkeit 100 mm/sec wurden alle "Messungen" vorgenommen: Ruhewert R, zur -15., -10., -5., -1. und 0. Minute vor Injektion von Etomidate und zur +1. bis +20. Minute unmittelbar, von der +22. bis zur +30. Minute zweiminütlich, von der +35. bis +50. Minute alle 5 Minuten und als letztes noch einmal zur +60. Minute.

Eine "Messung" bestand aus:

- a) Auskultation der Herzfrequenz anhand von akustischen 25 und 5 sec vor der entsprechenden Minute
- b) Registrierung von EKG, Herzschall und Carotispuls bei Papiergeschwindigkeit 100 mm/sec zwischen 5 sec vor und ca. 10 sec nach der entsprechenden Minute
- c) Ermittlung des Blutdrucks.

Manchmal hat sich die Ermittlung des Blutdrucks um einige Sekunden verzögert, da wegen Schnarchens, Tremors oder Bewegungen der Probanden die Registrierung mit dem 6-Kanal-Schreiber mehr Zeit in Anspruch nahm bzw. in einigen Fällen sogar keine Messung zu der Minute möglich war.

60 Minuten nach Beginn der Narkose wurde der Versuch in Bezug auf das Herz-kreislauf-Verhalten abgebrochen, daraufhin nach der Befragung mit einem Fragenkatalog über subjektive Empfindungen die EEG-Registrierung zur Feststellung der Nachschlafstadien noch 60 Minuten mit Unterbrechungen fortgeführt. (5) Bei allen Probanden wurden vor dem ersten und nach dem letzten Versuch Blutproben zur Leberfunktionsprüfung entnommen.

7. Auswertung

Die Herzfrequenz wurde aus dem EKG abgelesen durch Auszählung der Kammerkomplexe während 30 Sekunden. Die Blutdruckmessung nach Riva-Rocci ergab vergleichbare Werte, da der Stethoskoptrichter stets an der gleichen Stelle über der Arteria brachialis mit Kniebestreifen befestigt war und stets derselbe Untersucher auskultierte. Die Werte wurden auf 5 mm Hg gerundet.

Um innerhalb einer Serie gleicher Versuche die Werte der verschiedenen Probanden vergleichen zu können, wurden alle Werte in Prozent des Ruhewertes umgerechnet. Genauso wurde auch bei den Vergleichen der Mittelwerte verfahren.

Die Bestimmung der Anspannungszeit (ASZ) und der Auswurfzeit (AWZ) des Herzens wurde mit der Methode der korrelativen Betrachtung von EKG, Herzschall und zentraler Arterienpulskurve (Carotispulskurve) durchgeführt (Abb. 2, Seite 13).

Auf dem Graph einer Messung wurde durch Abgreifen der Distanz zwischen der Q-Zacke des EKG und dem Beginn des 2. Herztones die Dauer der elektromechanischen Gesamtsystole ermittelt. Aus dem Kurvenbild derselben Herzaktion wird danach die Dauer der Auswurfzeit (AWZ) bestimmt durch Abgreifen der Distanz zwischen Fußpunkt des Steilanstiegs der Carotisdruck-Kurve und der Spitze ihrer Inzisur. Durch Subtraktion der Auswurfzeit von der Dauer der elektromechanischen Gesamtsystole erhält man die Dauer der Anspannungszeit (ASZ). Diese Zeit entspricht der Dauer der isovolumetrischen Kontraktion des Myokards. Es wurden jeweils 5 vollständige Herzaktionen ausgemessen und gemittelt.



Abb. 2: EKG, Herzschall und Carotispulskurve simultan geschrieben. Q = Beginn der elektromechanischen Systole, S_2 = Ende der elektromechanischen Systole, PEP (pre-ejection-time) = ASZ (Anspannungszeit) entspricht der Differenz zwischen QS_2 und der Auswurfzeit AWZ oder LVET (left-ventricular-ejection-time), die vom Beginn des steilen Anstiegs bis zur dikroten Einsenkung der Carotispulskurve dauert.

Anspannungszeit und besondere Auswurfzeit sind vor allem abhängig von der Herzfrequenz. (9)

Weissler et al. (13) haben die Regressionsgleichung erstellt:

$$ASZ = (- 0,4 \times \text{Herzfrequenz}) + 131 \text{ msec}$$

$$AWZ = (- 1,7 \times \text{Herzfrequenz}) + 413 \text{ msec}$$

Damit aussagekräftige Werte für Anspann- und Auswurfzeit erhalten werden konnten, wurden die aus den Kurven erhaltenen Werte einer mathematischen Frequenzkorrektur unterworfen. Dabei fanden die von Weissler angegebenen Formeln für die Frequenzabhängigkeit Verwendung. Der durch sie berechnete Wert für ASZ und AWZ, unter Berücksichtigung der Herzfrequenz, diente als "Normwert", von dem der aus den Versuchen stammende Wert abgezogen wurde. Demnach bedeutet ein Differenzwert um 0 : Der gemessene Wert entspricht dem physiologischen Wert, ein appliziertes Pharmakon hat keine Wirkung auf ASZ und AWZ. Entsprechend sind bei Differenzwerten im positiven oder negativen Bereich Verkürzungen oder Verlängerungen der ASZ bzw. AWZ gegenüber der physiologischen Norm abzulesen.

8. Statistische Auswertung

Aus den Ergebnissen der Auswertung wurden nach Studie getrennt über die 8 bzw. 5 Versuchspersonen die Mittelwerte der entsprechenden Meßwerte ermittelt. Die Standardabweichung der Mittelwerte und die Signifikanzen nach Student gegenüber dem Runemittelwert bzw. bei den Signifikanzen der entsprechenden Mittelwerte bei unterschiedlicher Prämedikation wurden auf einem Computer berechnet. (10) Die Signifikanzschwellen nehmen Rücksicht auf eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 5\%$ und auf die Freiheitsgrade.

Den Berechnungen lagen folgende Formel zugrunde:

a) Mittelwert

$$\bar{X} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i$$

b) Standardabweichung

$$S = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{X})^2}$$

c) Signifikanz (student-t-test)

$$T = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\frac{(N_1-1)S_1^2 + (N_2-1)S_2^2}{N_1 + N_2 - 2} \left(\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2} \right)}}$$

III. ERGEBNISSE

1. Doppelblindstudie I

0,30 mg/ kg KG Etomidate mit zweifacher Nachinjektion
ohne Prämedikation

Der Kurvenverlauf der Herzfrequenz-Mittelwerte zeigt vor der Narkose ein geringes Ansteigen von 2 Schlägen über den Ruhewert von 67 Schlägen. Nach der 1. Etomidate-Injektion steigt die Frequenz noch nicht signifikant auf 74 Schläge in der +1.min an. Ab der +2.min ist die Steigerung auf 77, in der +3.min auf 78 Schläge leicht signifikant. In der +4.min fällt die Frequenz dann leicht auf 77, um dann bei der 1. Nachinjektion in der +5.min sofort wieder anzusteigen bis zum signifikanten Wert von 87 Schlägen in der +7.min. Bis zur ++11.min fällt die Frequenz dann bei noch immer bestehender Signifikanz auf 78.

Von der 2. Nachinjektion in der +12.min steigt die Frequenz dann wieder auf 84 Schläge in der +14.min, um dann kontinuierlich abzufallen auf 78 Schläge in der +20.min, dem letzten signifikanten Wert. Ab der +21.min senkt sich dann der Wert sukzessive auf 70 Schläge mit Schwankungen von $\pm$ 3 Schlägen, um dann in der +60.min bei 67 Schlägen zu sein.

Die Frequenz erhöht sich also am stärksten in der 2.min nach den jeweiligen Injektionen, wobei aber alle Werte von der +2.min bis +20.min signifikant sind.

Der systolische Blutdruck sinkt vom Ruhewert 121 auf 119 mm Hg in der -1.min. Nach den Etomidate-Injektionen steht er konstant zwischen 118 und 114 mm Hg, wobei die größten Senkungen jeweils in der 1.min und der 2.min nach den jeweiligen Injektionen auftreten. Signifikanzen treten keine auf.

Der diastolische Blutdruck zeigt genau analoges Verhalten. Es tritt lediglich in der +1.min mit 75 mm Hg gegenüber einem Ruhewert von 80 mm Hg ein leicht signifikanter Wert auf, der aber durch die äußerst geringe Standardabweichung ($\pm 3,8$) erklärt werden kann.

Die Auswurfzeit des Herzens verlängert sich in der +1.min vom Ausgangswert 314 auf 324 msec, fällt danach ab auf 321 msec, um dann nach der 1. Nachinjektion auf 333 msec in der +7.min anzusteigen. Das gleiche wiederholt sich nach der 2. Nachinjektion. Ab der +20.min pendeln die Werte dann konstant um den Wert 316 ± 6 msec. Die diskontinuierlichen Schwankungen in der +8., +10. und +18.min beruhen auf dem Ausfall jeweils eines Meß-

wertes. Signifikant ist nur die Verlängerung der AWZ in der +7.min mit 333 msec.

Die Mittelwertskurve der Anspannungszeit zeigt relativ konstantes Verhalten mit Werten von 86 ± 2 msec, lediglich in der +10. bis +12.min steigt die ASZ auf ca. 95 msec, hervorgerufen ebenfalls durch den Ausfall einzelner Meßwerte. In den letzten 30 Minuten des Versuches pendeln die Werte mit 92 ± 3 msec auf einem gegenüber dem Ausgangswert von 84 msec leicht erhöhten Niveau. Signifikanzen treten keine auf, bedingt durch die große Standardabweichung von durchschnittlich $\pm 20,0$, weswegen die Allgemeingültigkeit dieser Aussage auch etwas eingeschränkt wird. (Abb. 3, Seite 19)

STUDIUM

Doppelblindstudie I:

Mittelwerte n=8

ohne
Prämedikation

U.1. = Etomidate

0.30 mg/kg
injektionszeit 80 sec



Abb. 3: Doppelblindstudie I: Mittelwerte

2. Doppelblindstudie II

0,30 mg/kg KG Etomidate bei zweifacher Nachinjektion
mit 0,10 ml/10 kg KG Thalamonal als Prämedikation

Die Herzfrequenz steigt wie bei Studie I ab der +2.min bis zur +19.min leicht signifikant an. Der Anstieg verläuft ebenfalls wellenförmig, wobei das Maximum jeder Welle etwa in der 3.min nach der betreffenden Injektion liegt. So erhöht sich die Herzfrequenz von der 0.min mit 69 Schlägen auf 77 Schläge in der +3.min, von der +4.min mit 73 auf 82 in der +8.min, dann von der +12.min mit 75 auf 83 Schläge in der +14.min, um danach dann wieder kontinuierlich auf den Ruhewert zurückzugehen.

Beim systolischen Blutdruck gibt es vor der 1. Etomidate-Injektion fast gar keine Schwankungen um den Ruhewert von 117 mm Hg. Bei der +1.min tritt dann ein nicht signifikanter Abfall von 3 mm Hg ein auf 112 mm Hg. Bis zur +5.min schwankt dieser Wert leicht um $\pm$ 3 mm Hg. Ab der +6.min, also nach der 2. Etomidate-Injektion, bis zur +18.min sind die Druckverluste - bis auf einen Minimalwert von 108 mm Hg in der +6.min, 109 mm Hg in der +7.min und 108 mm Hg in der +13.min - nicht signifikant verändert. Bis zur +40.min erfolgt dann wieder der Anstieg auf den Ausgangswert von 116 mm Hg.

Der diastolische Blutdruck zeigt nur Schwankungen um den Wert $75 \text{ mm Hg} \pm 5$. Lediglich ein Wert, nämlich der in der +6.min mit 71 mm Hg gegenüber 79 mm Hg bei der -1.min, ist leicht signifikant. Ansonsten sei die geringe Streuung hervorgehoben, ohne daß es - bis eben auf obigen Fall - zu signifikanten Schwankungen kommt.

Die Auswurfzeit von 320 msec als Ruhewert steigt bis zur -1.min leicht auf 323 msec an, um dann jeweils in der 2. und 3. Minute nach jeder Etomidate-Injektion auf Werte von $338 \pm 2 \text{ msec}$ anzusteigen und sich ab der +20.min dann allmählich auf einen gegenüber dem Ruhewert leicht erhöhten Mittelwert von 325 msec einzupendeln. Signifikant erhöhen sich dabei die Werte in den Minuten +5 bis +8 und +13 bis +20. Wegen der wechselnd großen Standardabweichungen, die auf eine individuell unterschiedliche Reaktionsweise schließen lassen, ist aber die Abgrenzung der Auswurfzeit der Atherose etwas eingeschränkt.

Die Anspannungszeitkurve zeigt einen ähnlichen Verlauf wie bei Studie I ohne jede signifikante Veränderung, was einerseits auf die nur geringen Schwankungen der Mittelwerte um den Wert $87 \pm 5 \text{ msec}$, andererseits aber auch auf die relativ große Streubreite zurückzuführen ist.

ETOMIDATE

Doppelblindstudie II:

A 501 Thalomidat

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50



Mittelwerte n=8
↓ = Prämedikation
Thalomidat
0,1 ml / 10 kg KG
↓ = Etomidate
10 0,30 mg / kg KG
Thalomidat 0,1 ml / 10 kg KG

Abb. 4: Doppelblindstudie II: Mittelwerte

3. Doppelblindstudie III

0,30 mg/ kg KG Etomidate mit zweifacher Nachinjektion
und 0,10 mg/ kg KG Diazepam als Prämedikation

Auch hier zeigt die Kurve der Herzfrequenzen einen analogen Verlauf zu den Studien I und II mit dem wellenförmigen Anstieg der Frequenz von 70 ± 2 Schlägen vorher um höchstens 18 Schläge nach den Injektionen. Signifikant sind diese Erhöhungen ebenfalls von der +2. min bis zur +20.min. Der Wert zur +60.min ist mit 72 Schlägen gegenüber dem Ruhewert um 4 Schläge erhöht, allerdings nicht signifikant.

Der systolische Blutdruck geht nach Gabe von Diazepam vom Ruhewert 116 mm Hg auf 112 mm Hg in der -1.min zurück, was auf Diazepam zurückgeführt werden kann. (16) Nach Etomidate-Injektion treten bei der +1. und +2.min und ebenfalls zwischen der +7. und +10.min signifikante Senkungen auf, wobei die Streuung aber auch äußerst gering ist. Daß der Wert in der +19.min signifikant verringert ist, liegt ebenfalls an der Streuung, die hier gleich Null ist durch den Ausfall eines höheren Wertes. Ansonsten zeigt der Kurvenverlauf nur geringe Druckabfälle mit höchstens 9 mm Hg.

Ähnliches gilt für den diastolischen Blutdruck, bei dem auch nur geringe Alterationen um den Wert 75 mm Hg ohne jede Signifikanz feststellbar sind.

Die Kurve der Auswurfzeiten zeigt besonders deutlich in ihrem wellenförmigen Verlauf die Verlängerung der AWZ nach jeder Etomidate-Injektion auf Höchstwerte von 339, 344 und 342 msec gegenüber einem Ruhewert von 322 msec, der dann aber in der +60.min wieder erreicht wird. Signifikanzen treten hier in der +2.min, der +6., +7. und +14.min auf. Der Kurvenverlauf ist also weniger oft und für eine kürzere Zeitdauer signifikant in seinen Veränderungen als bei den Studien I und II.

Die Kurve der Anspannungszeit zeigt einen ruhigen Verlauf mit nur geringen Alterationen um den Ruhewert 80 msec, wobei allerdings gegen Ende des Versuchs in der +60.min mit 87 msec eine Verlängerung von ca. 7 msec gegenüber dem Ausgangswert konstatieren läßt. Alle Verlängerungen sind nicht signifikant, Verkürzungen der ASZ treten in keinem Fall auf.

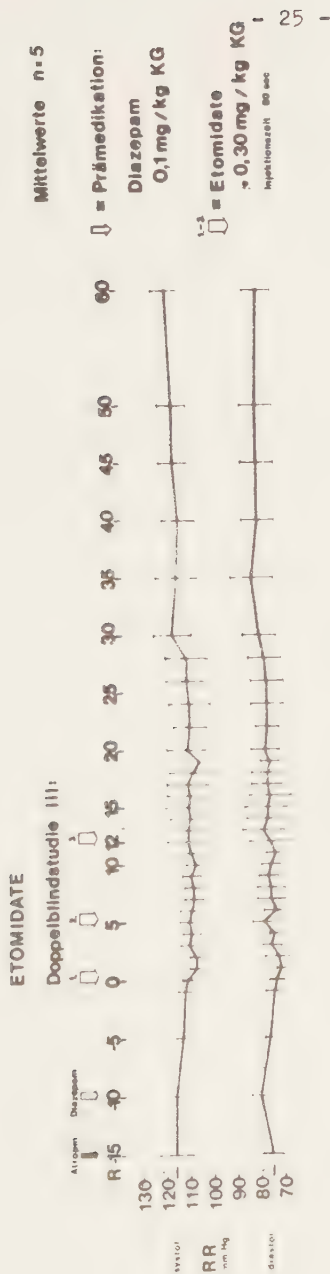


Abb. 5: Doppelblindstudie III: Mittelwerte

4. Statistischer Vergleich der Versuchsreihen untereinander

(Studie I : Studie II; Studie I : Studie III;
Studie II : Studie III)

a) Herzfrequenz:

Leicht signifikante Unterschiede treten nur beim Vergleich von Studie II : Studie III auf, hier aber nur in der +28., +30. und +31.min, weil die Herzfrequenz bei den Probanden mit Diazepam-Prämedikation länger brauchte, um auf den Ausgangswert zurückzugehen.

b) Blutdruck (systolisch):

Hier lagen statistische Unterschiede nur vor beim Vergleich Studie I : Studie III, und zwar nur in der +10. und +19.min, hervorgerufen durch die sehr kleine Standardabweichung (bei Studie III in der +19.min gleich 0!).

c) Blutdruck diastolisch):

Auch hier tritt nur beim Vergleich Studie I : Studie III, aber nur in der +4.min, eine leichte Signifikanz auf,

ebenfalls auf Grund einer äußerst geringen Streuung zu diesem Zeitpunkt bei Studie III.

d) Auswurfzeit:

1. Vergleich Studie I : Studie II

Nur in der +17. und der +19.min treten statistische Unterschiede bei der AWZ auf, was seine Ursache in dem durch den Ausfall einiger Meßwerte wesentlich unruhiger verlaufenden Kurvenbild der Studie I hat.

2. Vergleich Studie I : Studie III

Hierbei ist es ebenfalls auf den unruhigen Kurvenverlauf bei der Studie I (s.o.), aber auch auf die länger anhaltende Erhöhung der AWZ nach Diazepam-Prämedikation zurückzuführen, daß in der +2., +10., +17., +18., +20., +24., +26., +30. und +35.min leicht signifikante Werte auftreten.

3. Vergleich Studie II : Studie III

Hier treten keine signifikanten Unterschiede auf.

e) Anspannungszeit:

Der Vergleich der entsprechenden Mittelwerte aller 3 Studien untereinander ergibt keinen einzigen signifikanten Unterschied, was aber bei den relativ großen Streuungen nicht überrascht.

Tab.1: Signifikanzen beim Vergleich der Studien untereinander

Studie	I : II	II : III	I : III
Herzfrequenz	∅	+23.min +29.min +30.min	∅
RR syst.	∅	∅	+10.min +12.min
RR diast.	∅	∅	+ 1.min
AWZ	+17.min +19.min	∅	+ 2.min +10.min +17.min +19.min +20.min +24.min +26.min +30.min +35.min
ASZ	∅	∅	∅

5. Myokloniunterdrückung

In den Versuchen ohne Prämedikation traten bei 7 Probanden Myokloni auf. Nach Thalamonal - Prämedikation traten nur bei 3 von 8 Probanden Myokloni auf, während das bei Diazepam - Prämedikation bei 3 von 5 Probanden der Fall war.

Zieht man die Anzahl der die Stärke der Myokloni bezeichnenden Kreuze zusammen, so ergibt sich beim Vergleich der 5 Probanden, die alle drei Versuche mitgemacht haben, folgendes:

Studie I : 11 Punkte, Studie II : 2 Punkte, Studie III : 8 Punkte, d.h. Thalamonal scheint deutlich bessere Fähigkeiten zu haben als Diazepam, Myoklonien zu unterdrücken. (5) (Tab.2, S.29)

Tab.2: Myoklonien nach Etomidate

Myokloni VP	1	2	3	4	5	6	7	8
Studie I	+++	+++	+++	o	++	+++	+++	+++
Studie II	o	+++	o	o	o	+	o	+
Studie III	-	-	-	o	+++	+++	o	++

Myokloni: o = keine; + = leichte, nur Sekunden dauernde Fingerbewegungen; ++ = mittelstarke Bewegungen der

tremitäten; +++ = starke Bewegungen mehrerer Muskelgruppen; - = nicht am Versuch teilgenommen.

6. Leberfunktionsprüfung

Jeweils vor dem ersten und zwei Tage nach dem letzten Versuch wurden den Probanden zur Sicherheit Blutproben entnommen, um im Routinelabor eventuelle Funktionsbeeinträchtigungen der Leber feststellen zu können. Bei allen Untersuchungen ergaben sich aber keinerlei Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert trotz der verhältnismäßig hohen Dosierung.

7. Aufschlüsselung des Codes

Dem Untersucher war es nicht möglich, zu erkennen, welche Prämedikation bei einem Versuch erfolgt war, wenn er ausschließlich die Kreislaufparameter zur Unterscheidung heranzog.

Eine Unterscheidung war nur möglich auf Grund der Nach- bzw. Nebenwirkungen, d.h. z.B. Platzangst, Unruhe, Schlaflosigkeit nach Thalamonal (20) oder Müdigkeit und Gleichgültigkeit nach Diazepam bzw. keine Nebenwirkun-

gen nach physiologischer Kochsalzlösung. Über die neurologisch-psychischen Reaktionen wird gesondert berichtet. (5)

IV. DISKUSSION

Die Doppelblindstudien I, II und III sind konzipiert als Teil einer größeren klinisch - pharmakologischen Prüfung des neuen barbituratfreien und kurzwirkenden Hypnotikums Etomidate, wodurch die relativ geringe Anzahl der Stichproben (8 bzw. 5) pro Studie verständlich wird. Gleichfalls genügt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % für die Signifikanzaussage.

Die Studien sollen anhand von unter konstanten Versuchsbedingungen (4,17,18) gewonnenen Messergebnisse eine Bestätigung der klinischen Erfahrungen geben und das klinische Interesse eventuell auf noch unbekannte oder unterbewertete Faktoren lenken und erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit im Sinne einer umfassenden Prüfung eines Medikamentes.

Betrachtet man bei allen 3 Studien die nach Riva - Rocci gemessenen Blutdruckwerte, so findet man die Ergebnisse anderer Studien mit Etomidate vollauf bestätigt.(2,3,4, 8,11,17,18) Trotz der großen Dosis und der Nachinjektionen sind die Alterationen (die sich zumeist auch noch in den Grenzen des Meßfehlers bei der Riva - Rocci - Messung befinden) sowohl des systolischen als auch des kli-

nisch wählbaren diastolischen Blutdruckwerten verglichen mit nur wenigen Signifikanzen (Tab.3). Vergleicht man die Mittelwerte des Blutdrucks nach Thalamonal- bzw. Diazepam-Prämedikation (Tab.1, Seite 28), läßt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden feststellen, es kann daher auch keine von diesen beiden Prämedikationen bevorzugt werden.

Zusammenfassend kann man die sehr geringen Einwirkungen von Atroluste auch bei hoher Dosierung auf den Blutdruck hervorheben, was diese Substanz von anderen vergleichbaren Substanzen abhebt.

Tab.3: Signifikante Blutdruckveränderungen (mm Hg)

mm.	Studie I		Studie II		Studie III	
	Obst.	Diast.	Obst.	Diast.	Obst.	Diast.
-1	11	10	10	11	10	11
0	11	10	10	11	10	11
+1	11	10	10	11	10	11
+2	11	10	10	11	10	11
+3	11	10	10	11	10	11
+4	11	10	10	11	10	11
+5	11	10	10	11	10	11
+6	11	10	10	11	10	11
+7	11	10	10	11	10	11
+8	11	10	10	11	10	11
+9	11	10	10	11	10	11
+10	11	10	10	11	10	11
+11	11	10	10	11	10	11
+12	11	10	10	11	10	11
+13	11	10	10	11	10	11
+	11	10	10	11	10	11
+	11	10	10	11	10	11
+19	11	10	10	11	10	11

)^x nur vier Messwerte und eine Standardabweichung von 175

Die Kurve der Herzfrequenz zeigt bei allen drei Studien einen analogen Verlauf sowohl in Bezug auf die absoluten Zahlen als auch in Bezug auf die Signifikanzaussage.

So liegen signifikante Steigerungen zwischen der +2.min und der +20.min vor. Bei Studie I liegt der höchste Anstieg in der +6.min um 18 Schläge auf 87 gegenüber einem Wert von 69 Schlägen bei der -1.min. Bei der Studie II ist der höchste Anstieg von maximal 11 vom Ausgangswert 72 in der -1.min auf 83 Schläge in der +14.min aber geringer. Bei Diazepam - Prämedikation gibt es Anstiege von maximal 15 bzw. 17 in den Minuten +7 und +14. Diese Steigerungen liegen aber alle in einem Bereich, der höchstens bei vorgeschädigten Herzen besondere Aufmerksamkeit verdient.

Frühere Untersuchungen werden durch die hier beschriebenen Ergebnisse bestätigt. (4,17,18)

Tab.4: Signifikanter Herzfrequenzanstieg (angegeben
als Differenz zum Ausgangswert)

Zeit	Studie I	Studie II	Studie III
- 1	69	72	72
0	-	-	-
+ 1	-	-	-
+ 2	+8	+5	+10
+ 3	+9	+4	+10
+ 4	+8	-	+ 9
+ 5	+10	+5	+ 8
+ 6	+14	+6	+12
+ 7	+18	+9	+16
+ 8	+16	+10	+13
+ 9	+13	+7	+11
+10	+13	+7	+11
+11	+9	+4	+11
+12	-	+6	+ 8
+13	+9	+11	+11
+14	+15	+10	+17
+15	+15	+8	+14
+16	+12	+7	+12
+17	+11	+4	+12
+18	+12	+5	+11
+19	+10	-	+10
+20	+10	-	+ 8

Von der Steigerung der Herzfrequenz her, die miteinander
verglichen sich nicht signifikant unterscheiden, ist

sich keine Prämedikation als sicher besser geeignet herausheben, doch zeigt sich nach Thalamonal - Prämedikation in absoluten Zahlen ein günstigerer Verlauf mit geringeren Maximumwerten, weshalb hier diese Prämedikation geeigneter erscheint als Diazepam.

Nach Groß-Schölmerich (12) sind Anspannungszeit und Austreibungszeit abhängig von

- a) intramuskuläre Reizleitung
- b) diastolischer Tonus
- c) Herzfrequenz
- d) Kontraktionsfähigkeit des Myokards
- e) Elastizität des Gefäßstammes
- f) Klappenfunktion
- g) peripherer Widerstand

Die Abhängigkeit von der Herzfrequenz konnte mit Hilfe der Weissler'schen Regressionsgleichung eliminiert werden. Ein gut korrelierendes Maß für den peripheren Widerstand und den diastolischen Tonus des Myokards besteht in dem diastolischen Blutdruck, der wie oben gezeigt nur geringfügig abnimmt. (11) Da die 22-28jährigen Probanden anamnestisch und auskultatorisch gesund waren, können die beiden Parameter "Klappenfunktion"

und "Elastizität des Gefäßstammes" ausgerechnet werden.

Es bleiben nur die Faktoren "intramuskuläre Reizleitung" und "Kontraktionsfähigkeit des Myokards". Anspannungszeit und Auswurfzeit sind also ein Maß für den kontraktilen Zustand des Myokards.

Nach Weissler (13) liegt der Normbereich für die Anspannungszeit bei ca. 80 - 105 msec. Abhängig vom Schweregrad verschiedener Myokardkrankungen findet in der Regel eine Verlängerung um 19 - 44 msec statt.

Der Normbereich der Austreibungsphase liegt bei ca. 280 - 320 msec. (13) Im gleichen Maße, wie sich bei nachlassender Kontraktilität die Anspannungsphase verlängert, verkürzt sich die Austreibungsphase. (9)

Blumberger (14) weist allerdings darauf hin, daß sich zu Beginn der Kontraktilitätsminderung die Austreibungszeit zunächst verlängern kann.

Verkürzungen der Auswurfzeit nach Stenose konnten in keinem Fall registriert werden.

Gegenüber verlängerte sich die AAK bei Studie I vom Ausgangswert 315 msec um 18 msec auf 333 msec in der 47. min., dem einzigen signifikanten Wert in dieser Reihe. In Studie II verlängert sich die Ausparungszeit von 323 msec im Höchstfall um ca. 17 msec, wobei allerdings von der

+5.min bis zur +8.min und von der +13.min bis zur +20.min Signifikanzen auftreten. In Studie III erhöht sich der Ausgangswert von 326 msec um höchstens 18 msec, wobei zur +2., +6., +7. und +14.min signifikante Änderungen vorliegen, was mit anderen Untersuchungen übereinstimmt.(4,17) Diese Erhöhungen können aber wohl nicht als pathologisch im Sinne Weissler's (13) angesehen werden, weil bei unseren Versuchen die Ausgangswerte am oberen Rande oder sogar über der physiologischen Norm liegen.

Ob diese Verlängerungen der AWZ aber im Sinne Blumbergers(14) eine beginnende Kontraktilitätsinsuffizienz signalisieren, kann auf Grund anderer Untersuchungen zumindest bezweifelt werden. (11,19) Die bei den Vergleichen auftretenden Signifikanzen (Studie II zu Studie III ohne Signifikanzen) vor allem beim Vergleich Studie I zu Studie III werden, wie vorher schon gesagt, durch die geringen Standardabweichungen bei Studie III verständlich und sind daher wohl nicht als unterschiedliche Wirkungen auf das Myokard zu interpretieren.

Die Auswertung der Anspannungszeiten ergab bei allen Serien zu keinem Zeitpunkt signifikante Alterationen, auch nicht beim statistischen Vergleich der Serien untereinander.

Bei Auswertung der Mittelwerte ergaben sich während der Narkosen in Bezug zu den Ruhewerten Verlängerungen bis

zu höchstens 10 msec, wobei der Normbereich von 80-115 msec aber eingehalten wurde. Allerdings waren in allen drei Studien zur +60.min (Ende der Messungen) die Ausgangswerte noch nicht wieder ganz erreicht. Ob dieser Faktor der Erhöhung der ASZ eine beginnende Myokardveränderung anzeigt, muß späteren Untersuchungen überlassen werden, ist aber nicht wahrscheinlich, wenn man unsere Ergebnisse mit denen anderer Untersuchungen vergleicht, die alle Myokardbeeinträchtigungen nicht feststellen konnten. (4,11,17, 18)

Alle Ergebnisse zusammengefaßt, läßt sich in Bezug auf das Herz-Kreislauf-Verhalten wohl keine Prämedikation statistisch gesichert bevorzugen. Diazepam zeigt nicht so ungünstige Nachwirkungen auf den neurologischen Sektor wie Thalamonal, doch scheint die Fühzeit, Myokloni zu unterdrücken, bei Thalamonal besser zu sein als bei Diazepam. Letzteres könnte durch eine individuelle Intoleranz von Diazepam vielleicht verbessert werden, da die Ansprechbarkeit und Reaktion auf Diazepam - durch ungenügende Gewöhnung bei unkritischer Anwendung in der Praxis häufig herabgerufen (24) - stark schwanken kann. (16,21,22,23)

Außerdem zeigt unsere Studie, daß Plomidate mit Prämedikation zur Analgesierung durchaus geeignet ist, und als Kosmittel für kleinere Eingriffe verwendet zu werden.

Abschließend noch eine kurze Anmerkung zur Methodik unserer Versuche:

Die Kontraktilität eines in situ schlagenden Herzens zu messen, ist ein äußerst schwieriges und komplexes Unterfangen, bedingt durch die Architektonik und Hohlmuskelstruktur des Herzens zum einen, die enge Verkettung mit hämodynamisch-regulativen Parametern, die die Gesamtfunktion innerhalb des geschlossenen Kreislaufs bestimmen, zum anderen. Es gibt eine Reihe von Methoden wie z.B. Untersuchung eines isolierten Papillarmuskels oder die Verfahren mit Dehnungsmeßstreifen, die sicherlich präziser sind, aber verständlicherweise nur bei Tierexperimenten oder allenfalls bei herzchirurgischen Eingriffen angewandt werden können. Aber auch die Herzkatheterisierung stellt unseres Erachtens eine Methode dar, deren Indikation vor allem in Hinblick auf die Probanden bzw. Patienten nicht immer streng genug gehandhabt wird. Es seien nur einige mögliche Komplikationen in Erinnerung gerufen: (25)

- 1) Versehentliche Sondierung des Koronarsinus kann zu gefährlichen venösen Stauungen führen
- 2) Reizbildungsstörungen, aber auch Reizleitungsstörungen bis zum totalen Block

- 3) Exazerbation klinisch unerkannt gebliebener rheumatischer Prozesse an den Herzklappen
- 4) Venenthrombosen bzw. Thrombophlebitiden, d.h. Gefahr von Lungenembolie bzw. Lungeninfarkt.

Wir sind daher der Meinung, daß die Messung der Kontraktilität nach unserer Methode der unblutigen Messung genug Aussagekraft hat, zumal es klare Korrelationen z.B. zwischen der isovolumetrischen Kontraktion eines isolierten Papillarmuskels und der isovolumetrischen Kontraktionsphase - der Anspannungszeit ASZ - gibt (18) und die Ergebnisse von unseren Versuchen durchaus mit denen anderer Methoden korrelieren.

V. ZUSAMMENFASSUNG

- 1) Mit Etomidate wurden insgesamt 21 Narkosen an gesunden Versuchspersonen durchgeführt. In Form einer Doppelblindstudie wurde die Wirkung von Etomidate - bei Ausdehnung der Schlafdauer auf ca. 25-30 min durch 2 Nachinjektionen, also 3 mal 0,30 mg/ kg KG Etomidate pro Narkose - auf das kardiovaskuläre System unter Änderung der Prämedikation durchgeführt. Studie I lief ohne Prämedikation, Studie II hatte Thalamonal, Studie III Diazepam als Prämedikation. Die drei Studien waren Teil einer größeren klinisch-pharmakologischen Prüfung des intravenös injizierbaren, kurzwirkenden Hypnotikums Etomidate.
- 2) Nachteilige Beeinflussung des Kreislaufverhaltens und der Myokardfunktion während oder nach Etomidate-Narkose konnte mit unserer Methode nicht festgestellt werden.
- 3) Die Herzfrequenz erhöhte sich unter Etomidate signifikant in allen drei Studien jeweils von der +2.min bis zur +20.min um höchstens 18 Schläge von ca. 70 auf ca. 80 Schläge. Signifikante Unterschiede bei m Vergleich der Studien untereinander treten nur in der Spätphase auf (3 Werte).

- 4) Der Blutdruck sank bei allen Versuchen zwar etwas ab, doch waren bei Studie I nur der diastolische Druck in der +1.min mit -5 mm Hg, bei der Studie II in der +6.min der systolische mit -8 mm Hg und der diastolische Druck mit -7 mm Hg bei Ausgangswerten von ca. 117/77 mm Hg signifikant erniedrigt.
- 5) Eine Verkürzung der Austreibungsphase wurde bei keiner Studie festgestellt. Dagegen ergaben sich nach jeder Injektion Verlängerungen der AWZ bis höchstens 18 msec.
- 6) Nach jeder Injektion waren die Ansprungszeiten zwar verlängert, doch waren diese Unterschiede nie signifikant.
- 7) Das radio-metrische Verhalten der ist keiner Prämedikation ein statistisch gesicherter Vorzug zu geben.
- 8) Promethazin kann wegen des geringen Einflusses auf Herz und Kreislauf für Narkoseanästhetik bis zu ca. 25 Minuten verwendet werden.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. Janssen, P.A.J., Niemegeers, C.J.E., Schellekens, K.H.L., Lenaerts, F.M.: Etomidate. Arzneimittelforschung (Drug.Res.) 21, 1234 (1971)
2. Doenicke, A., Kugler, J.: Etomidate - Erste klinische Prüfung eines neuen intravenösen Hypnotikums (unveröffentlicht).
3. Doenicke, A., Praetorius, B., Buchner, G., Harlass, G.: Einleitung einer Halotman - NO/O_2 - Anästhesie mit Propanidid oder Etomidate (im Druck).
4. Doenicke, A., Gabanyi, D., Lembke, H., Schirl-Bulich, M.: Kreislaufverhalten und Myokardfunktion nach drei kurzwirkenden i.v. Hypnotika Etomidate, Propanidid, Methohexital. Anaesthesist 22, 357 (1973)
5. Doenicke, A., Kugler, J., Obletter, N., Laub, M., Aranoshi, J., Lembke, H.: Hirnfunktion und Toleranzbreite nach Etomidate mit zweifacher Nachinjektion und verschiedener Prämedikation (in Vorbereitung)

6. Doenicke, A., Lorenz, W., Beigl, R., Bezecny, H., Uhlig, G., Kalmar, I., Praetorius, B., Mann, G.:
Histamin release after intravenous application of short-acting hypnotics: A comparison of Eto- midate, Althesin CT 1341 and Propanidid.
Brit. J. Anaesth. 45, 1097 (1973)
7. Godefroi, E.F., Janssen, P.A.J., Van der Eycken, C.A.M., Van Heertum, A.H.M.T., Niegemeers, C.J.E.:
J. Med. Chem. Pharm. Chem. 8, 220 (1965)
8. Doenicke, A.: Klinisch-experimentelle Untersuchungen und erste klinische Erfahrungsberichte über ein neues i.v.Hypnotikum. Proceedings: 6.Int. Fortbildungskurs für klinische Anaesthesiologie, Wien 21.-25.5.1973
9. Hillebrecht, J.: Herzfrequenzanalyse mit den diagnostischen Mitteln in der freien Arztpraxis und dem kleinen Krankenhaus. Herz-/ Kreislauf 5 2 + 3 (1973)
10. Cavalli, L., Sforza: Biometrie, Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik, Fischer Stuttgart (1972)

11. Kettler, D., Sonntag, H., Donath, U., Regensburger, D., Schenk, H.D.: Hämodynamik, Myokardmechanik, Sauerstoffbedarf und Sauerstoffversorgung des menschlichen Herzens unter Narkoseeinleitung mit Etomidate. *Anaesthesist* 23 116 (1974)
12. Gross, Schölmerich: Lehrbuch der Inneren Medizin, Schattauer Verlag Stuttgart, 3. Auflage.
13. Weissler, A.M., Harris, W.S., Schoenfeld, C.D.: Systolic Time Intervals in Heart Failure in Man. *Circulation* 37, 149 (1968)
14. Blumberger, K.J.: Untersuchung der Dynamik des Herzens beim Menschen. Ihre Anwendung als Herzleistungsprüfung. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilkunde* 62, 424 (1942)
15. Herpfer, G.E.: Über die Messung der Kontraktionsfähigkeit des Herzmuskels. Meßmethodische Grundlagen und Problematik. *Anaesthesist*, Bd.19, Heft 1, S. 35 - 41 (1970)
16. Laeppl, C., Rothlin, M.: Kreislaufverhältnisse während der Narkoseeinleitung mit Diazepam und Thiopental vor Herzoperationen. *Anaesthesist*, Bd.19, Heft 1, S. 23 - 31 (1970)

17. Doenicke, A., Jung, M., Lemke, H.: Kreislaufverhalten und Myokardfunktion nach Etomidate, einem neuer. barbituratfreien, i.v. applizierbaren Hypnotikum (in Vorbereitung).
18. Doenicke, A., Bartsch, Ch., et al.: Vergleichende Untersuchung des Kreislaufverhaltens und der Myokardfunktion nach Ro, Propanidid und Etomidate (in Vorbereitung)
19. Weymar, A., Eigenheer, J.W., et al.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Etomidate (R 26490-Sulfat) auf den Kreislauf und die myokardiale Sauerstoffversorgung Anaesthesist 23, 150 - 157 (1974)
20. Doenicke, A., Kugler, J., et al.: Die Erholungszeit nach Narkosen mit Droperidol und Fentanyl Arzneimittelforschung (Drug.Res.) 15, 269 - 271 (1965)
21. Brown, S.S., Dundee, J.W.: Clinical studies of induction agents XXV: Diazepam, Brit.J.Anaesth. 40, 108 (1968)
22. Campan, L., Espagno, M.Th.: Bilan actuel du diazépam en Anesthésiologie. Ann.Anesth.Franc. 7, Special 1 (1965)

23. Urban,B.J., Amaha,K. et al.: Investigation of
1.4. benzo-diazepine derivatives as basal anesthetic
agents. Anesth. and Analg. 44, 449 (1965)
24. Kuschinsky,G., Lüllmann,H.: Kurzes Lehrbuch der Phar-
makologie. Thieme Verlag Stuttgart, 5.Aufl., S.181
(1972)
25. Grosse-Brockhoff et al.: Spezielle Untersuchungs-
methoden bei angeborenen und erworbenen Herzfeh-
lern
Handbuch d.Inn.Med. Bd.9, Teil II, S. 1242 - 1287
(1960)

L E B E N S L A U F

Geboren wurde ich, Christian Drewes, am 13. Mai 1946 als 2. von 4 Kindern des Vertrauensarztes Dr.med. Carl Drewes und seiner Frau Margarete in Göttingen. Ab 1952 besuchte ich die Volksschule in Beckum/Westfalen, danach von 1956 - 1964 bis zur Mittleren Reife das Gymnasium Beckum. Ab 1964 absolvierte ich eine Schlosserlehre. Nach der Facharbeiterprüfung 1966 ging ich auf das Staatliche Institut zur Erlangung der Hochschulreife in Bielefeld, wo ich im Januar 1969 die Hochschulreife erwarb. Nach 2 Semestern Biologie-Studium in Göttingen wurde ich zum Sommersemester 1970 an der Ludwig-Maximilian-Universität München zum Medizin-Studium zugelassen, wo ich am 24. Juni 1975 die ärztliche Prüfung ablegte.

